

Bidrag til besvarelse af SUU alm. del spørgsmål 613 til sundhed-og ældreministeren

Spørgsmål 613

Vil ministeren redegøre for, hvilke negative konsekvenser pesticidrester og andre hormonforstyrrende stoffer kan have på børns helbred, både på fosterstadiet og på langt sigt? Spørgsmålet bedes besvaret forud for afholdelse af samrådet om spørgsmål AM.

Sundhedsstyrelsens bidrag til besvarelse:

En dansk rapport fra 2016 (1) beskriver resultaterne af målinger af seks dialkylfoafatmetabolitter i urinprøver fra 145 børn og deres mødre, der deltog i den danske del af det europæiske humane biomonitoringsprogram DEMOCOPHES. Måling af disse metabolitter bruges som biomarkører for eksponering for organofosfatinspekticider og anvendes til at estimere eksponering herfor. Mindst en af de seks metabolitter kunne måles i urinen hos mere end 90 % af deltagerne og 4 af metabolitterne blev detekteret i urinen hos mere end 30 % af forsøgspersonerne. Generelt var niveauerne sammenlignelige med målinger fra andre europæiske lande, men højere end i de amerikanske undersøgelser, hvor der er fundet sammenhæng med negative helbredseffekter i form af øget risiko for udvikling af ADHD og neuropsykologiske funktionsforstyrrelser. Det skal anføres, at danske analyser er foretaget på spoturiner, og da organofosfater og deres metabolitter har en kort halveringstid på få dage, afspejler resultaterne kun eksponeringen få dage før urinprøven blev taget. Undersøgelsens design tillader heller ikke at identificere kilden til organofosfateksponeringen, men forfatterne vurderer, at kilden er importeret frugt og grønt.

Der findes ikke europæiske, herunder danske, undersøgelser af sammenhæng mellem eksponering for pesticidrester og negative helbredseffekter. Da de europæiske niveauer er højere end de amerikanske niveauer, hvor der er fundet negative helbredseffekter i nogle undersøgelser, anbefaler forfatterne at udføre sådanne studier.

Helbredseffekter hos børn af hormonforstyrrende stoffer

Den foreliggende tidshorisont tillader ikke en gennemgang af al tilgængelig litteratur vedr. helbredseffekter hos børn af hormonforstyrrende stoffer. I nærværende gennemgang fokuseres derfor på danske undersøgelser af prænatal udsættelse for stofferne.

A. Prænatal udsættelse for pesticider

Langtidseffekter af pesticider på den endokrine og neuropsykologiske udvikling hos børn undersøges i en dansk prospektiv kohorteundersøgelse, hvor gravide kvinder, der arbejdede i væksthushavterier, blev inkluderet i starten af deres graviditet i perioden 1997-2001(2).

Ved 3 mdrs. undersøgelse af sønnerne fandt man en forekomst af kryptorkisme (ikke nedstegne testikler i pungen) på 6,2 %, hvilket var højere end i Københavnsområdet (1,9 %). Desuden havde de eksponerede drenge lidt mindre kønsorganer samt små ændringer i serumkoncentrationerne af kønshormoner sammenlignet med de drenge, hvis mødre arbejdede i gartnerier, men ikke havde været eksponeret for pesticider i graviditeten. Af de individuelle parametre var kun den nedsatte penislængde signifikant. Forfatterne konkluderede, at deres fund tydede på en negativ effekt på den reproduktive udvikling (3).

Ved undersøgelsen i 6-11 års alderen fandt man, at gruppen af børn med pesticideksponerede mødre havde lavere fødselsvægt, men højere BMI, korrigeret for alder og køn, taljemål og fedtprocent og havde således opbygget mere kropsfedt fra fødslen til skolealderen (4).

Blandt piger i samme alder, hvis mødre var eksponeret for pesticider i graviditeten, havde 45 % begyndende brystudvikling mod 23 % af de ikke eksponerede, hvor den gennemsnitlige alder for brystudvikling var henholdsvis 8,9 år og 10,4 år. For drengene vedkommende var der ikke forskel i reproduktionshormonerne, men den eksponerede gruppe havde fortsat mindre testikler end den ikke eksponerede gruppe (2,5).

Undersøgerne fandt en negativ effekt af prænatal pesticideksponering på pigernes neuropsykologiske funktion, signifikant for sprogfunktion og manuel motorisk hastighed. Der sås ingen påvirkning hos drengene. Forfatterne konkluderer, at arbejdsmæssig udsættelse for blandinger af ikke-persistente pesticider tidligt i graviditeten, før opdagelse af graviditeten og indførelse af forebyggende foranstaltninger, kan påvirke nervesystemets udvikling hos piger (6).

En registerundersøgelse af 600.000 drenge født i Danmark i perioden 1980 til 2007 sammenlignede risiko for kryptorkisme blandt sønner af gartneriarbejdere og landmænd med sønner af forældre i andre erhverv. Undersøgelsen fandt en let øget risiko for kryptorkisme hos sønner af mødre, der arbejdede i gartnerier og i landbruget, men flere delanalyser støttede ikke denne sammenhæng. Forfatterne konkluderer, at resultatet bør tolkes med forsigtighed (7).

B. Prænatal udsættelse for andre hormonforstyrrende stoffer

Hypospadi og kryptorkisme

Frisørers arbejdsmiljø indeholder en række produkter med kendt eller mistænkt hormonforstyrrende egenskaber, som kunne påvirke den føtale udvikling af reproduktionsorganer, f.eks. alkylphenolforbindelser og phthalater. Der er hidtil ikke vist helbredsproblemer i relation til reproduktion og fosterudvikling blandt frisører.

En stor dansk registerundersøgelse af kryptorkisme og hypospadi (udmunding af urinrøret på undersiden af penis) blandt knap 600.000 drenge født i Danmark i perioden 1980-2007 fandt ikke en øget risiko blandt drenge født af frisører, sammenlignet med drenge født af butiksassistenten og receptionister (8).

En opfølgning af 45.000 drengefødsler i den danske kohorte "Bedre sundhed i generationer" (tidligere Mor Barn kohorten) analyserede forekomst af hypospadi og kryptorkisme og mors og fars udsættelse for mulige hormonforstyrrende stoffer på arbejdspladsen. Oplysninger om arbejde under graviditeten blev oplyst ved telefoninterviews i 16. uge. Der blev opstillet en job eksponeringsmatrix for hormonforstyrrende stoffer med henblik på vurdering af udsættelse for hormonforstyrrende stoffer på arbejdet. Landspatientregistret og Fødselsregisteret leverede data for medfødte misdannelser.

6,5 % af alle graviditeterne blev klassificeret som muligt eller sandsynligt eksponeret for hormonforstyrrende stoffer. De hyppigste erhverv var rengøringsassistent, laboratorietekniker, frisør og landbrugsarbejder. Incidensen af kryptorkisme var 2,2 % og af hypospadi 0,6 %. Forekomsten af hypospadi blev øget, hvis mødre var sandsynligvis eller muligvis eksponeret for et eller flere hormonforstyrrende stoffer. Mulig eksponering for tungmetaller hos faderen øgede risikoen for hypospadi. Ingen af grupperne nåede dog statistisk signifikans. Forfatterne konkluderede, at undersøgelsen medførte nogen, men begrænset dokumentation for at eksponering for hormonforstyrrende stoffer i graviditeten øger risikoen for hypospadi (9).

Perfluoroalkylerede stoffer (PFASs) er en gruppe kemikalier med vand- og olieafvisende egenskaber, der gør dem meget anvendelige på mange områder, f.eks. i overtøj, køkkenredskaber, fødevareremballering.

lage, til behandling af møbler, tekstiler og tæpper. PFAS har lang halveringstid og bioakkumulerer. Stofferne passerer placenta og findes i navlesnorsblod og i nyfødtes blod.

I en dansk-finsk undersøgelse blev målt stofferne PFOA og PFAS i navlesnorsblod hos 29 danske drenge med kryptorkisme og 30 matchede danske kontroller samt i 30 finske cases og 30 kontroller, der siden blev suppleret med yderligere 48 finske cases. Der fandtes ingen sammenhæng mellem niveauerne af PFOS og PFOA i navlesnorsblod og medfødt kryptorkisme, men det anføres, at der er tale om et lille studie (10).

I Landspatientregistret identificeredes 270 tilfælde af kryptorkisme og 75 tilfælde af hypospadi og 300 kontroller, hvor der fandtes tilhørende prøver af fostervand i Statens Serum Instituts biobank. Der var ingen sammenhæng mellem koncentrationen af PFOS og kryptorkisme og hypospadi (11).

Andre undersøgelser af perfluoralkylerede stoffer (PFASs)

I en undersøgelse i den danske kohorte ”Bedre sundhed i generationer” blev der ikke fundet sammenhæng mellem PFOS eller PFOA og risiko for for tidlig fødsel eller lav fødselsvægt (12).

Blandt mødre, der indgik i Aarhus Børnekohorte i perioden 2008 til 2013, blev der målt 16 PFASs imellem 9. og 20. svangerskabsuge. Man fandt ikke stærke eller konsistente sammenhænge mellem PFAS og fødselsvægt eller andre indikatorer for føtal vækst (13).

I en undersøgelse i en dansk kohorte af gravide kvinder, der blev etableret i 1988-1989, indgik et spørgeskema og blodprøvetagning. En follow-up undersøgelse af deres døtre blev foretaget i perioden 2008-2009. Der indgik et spørgeskema samt en klinisk undersøgelse. Niveauerne af PFAS i serumprøver, taget i 30. uge i mødrenes graviditet, blev sammenholdt med alder for 1. menstruation, længde af menstruationscyklus, niveau af reproduktionshormoner og antal follikler i ovarierne hos døtrene (bestemt ved ultralyd). Hos døtre, der var prænatalet eksponeret for højere niveauer af PFOA, indtrådte 1. menstruation en 5,3 mdr. senere end hos gruppen med lavere eksponering. Der sås ingen sammenhæng med de øvrige parametre. Forfatterne konkluderer, at der ikke kan drages konklusioner om kausalitet og at der er behov for yderligere studier til at bekræfte resultatet (14).

I den samme kohorte afleverede sønner på 20-21 år en sædprøve og en blodprøve. Analyserne tydede på, at PFOA, men ikke PFOS, var associeret med en lavere sædcellekonzentration, et lavere totalt sædcelletal og med højere follikelstimulerende hormon og højere luteiniserende hormon¹. Forfatterne konkluderer, at resultatet tyder på, at det føtale mandlige reproduktionssystem er følsomt over for baggrunds-niveauer af PFOA, men bekræftelse fra andre studier vil yderligere støtte hypotesen om, at PFOA kan være medvirkende til nedsat sædkvalitet hos voksne mænd (15).

En undersøgelse identificerede 156 tilfælde af cerebral parese i den danske kohorte ”Bedre sundhed i generationer” ved at linke til Det Nationale Cerebral Parese Register og udvalgte tilfældigt 550 kontroller i et case-control design. Målinger af PFAS i mødrenes serum blev anvendt som mål for prænatal eksponering. Undersøgerne fandt en dosis response lignende sammenhæng mellem prænatal eksponering for PFAS og risiko for medfødt cerebral parese hos drenge. Forfatterne konkluderer, at yderligere studier, der anvender andre data, er nødvendige for at nå til en sådan konklusion (16).

I den samme kohorte blev der identificeret 890 tilfælde med ADHD og 301 tilfælde af autisme hos børn i Landspatientregisteret og Det Psykiatriske Centralregister. 220 cases med ADHD og autisme og 550 kontroller blev udvalgt tilfældigt til at indgå i et case-control design. Der fandtes ikke tegn på, at PFAS øger risikoen for ADHD eller autisme hos børn (17).

¹ Follikelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) dannes i hypofysen og virker på kønskirtlernes udvikling og hormonproduktion. Hos kvinder stimulerer FSH modningen af æggestokkens ægceller, mens LH bevirker ægløsning. Hos mænd stimulerer FSH sædproduktionen og testiklernes vækst, mens LH stimulerer dannelsen af mandligt kønshormon (testosteron).

Prænatal eksponering for persistente organiske forureninger (POPs)

Mange PCB forbindelser (congenerer) er vist at have hormonforstyrrende egenskaber og DDE, nedbrydningsproduktet af DDT, betragtes som en potent androgen receptor antagonist. PCB og DDT blev forbudt i de vestlige lande i 1970'erne. På grund af stoffernes lipofile egenskaber akkumuleres de i fedtvæv og i fødekæden. Mennesker eksponeres derfor hovedsageligt gennem kosten, f.eks. gennem indtag af fede fisk.

I den danske kohorte af gravide kvinder, der blev etableret i 1988-89, afleverede sønnerne en sædprøve. Mødrenes blodprøver blev analyseret for 6 PCB forbindelser og DDE og reflekterede en typisk baggrundseksponering fra sidst i 1980'erne. Resultaterne tydede på, at der ikke var sammenhæng mellem prænatal eksponering for disse stoffer og sædkvalitet eller niveauer af reproduktionshormoner. Resultaterne tyder således ikke på langtidskonsekvenser for reproduktiv sundhed hos mænd, men forfatterne anfører, at det ikke kan udelukkes, at disse POPs sammen med andre hormonforstyrrende stoffer kan have negative effekter (18).

I den samme kohorte blev der undersøgt effekter af prænatal eksponering for DDE, HCB og PCB hos 20-årige døtre. I undersøgelsen indgik et spørgeskema og en klinisk undersøgelse med måling af reproduktionshormoner samt antal follikler i ovarierne bestemt ved ultralyd. Mødrenes blodprøver blev analyseret for DDE, HCB og 6 PCB congenere.

Alder for 1. menstruation og længde af menstruationscyklus viste ikke sammenhæng med prænatal udsættelse for stofferne. Blandt ikke brugere af hormonal antikonception havde døtre, der var eksponeret for den højeste tertiel af DDE, 28 % lavere follikkelantal sammenlignet med gruppen med lav eksponering. De, der var eksponeret for middel og højere niveau af HCB, havde 30 % og 28 % lavere follikkelantal sammenlignet med referencegruppen. Disse sammenhænge blev ikke fundet hos brugere af hormonal antikonception. Forfatterne konkluderer, at de finder indikationer på negative langtidseffekter på kvindelig reproduktion efter prænatal eksponering for biopersistente organokloriner (19).

Persistente organiske forureninger mistænkes for at medvirke til fedmeepidemien. Baseret på data fra den danske del af European Youth Heart Study (1997) blev det undersøgt, om serumkoncentrationen af POPs i 8-10 års alderen var associeret med efterfølgende udvikling af overvægt i alderen 14-16 år og 20-22 år. Koncentrationer af flere PCB forbindelser, DDE og HCB blev målt i serum fra 8-10 år gamle børn. Information om BMI, justeret for alder og køn, taljemål og % kropsfedt blev indsamlet ved kliniske undersøgelser i 8-10, 14-16 og 22 års alderen. Koncentrationerne af POPs var lave, og studiet tydede på, at i en laveksponeret population er der ikke sammenhæng mellem koncentrationerne af PCB, DDE og HCB i barnealderen og efterfølgende vægtøgning (20).

Odense børnekohorte

Kohorten består af knapt 2.900 gravide kvinder, der indgik i undersøgelsen i perioden 2010-2012. 2.500 børn undersøges ved 3 og 18 mdr. alderen og efterfølgende ved 3,5,7,9,12,15 og 18. år.

I kohorten indgår bla. studier af prænatal udsættelse for hormonforstyrrende stoffer og påvirkninger af reproduktion samt betydning af interaktion mellem gener, miljø og sociale faktorer for udvikling af ADHD.

I et nyligt publiceret studie fandtes ingen dosis response sammenhæng mellem mødres udsættelse for phthalater og anogenital afstand (AGD) hos sønnerne (21). Udsættelsen for phthalater var lav og lavere end i svenske og amerikanske studier. En anden undersøgelse så på prænatal udsættelse for triclosan. Nyfødte drenge med prænatal udsættelse i den højeste kvartil havde 0,7 cm mindre hovedomfang end drengene i den laveste kvartil. Desuden sås nedsat abdominalomfang (abdomen=mave) og nedsat AGD, men ingen af disse associationer var signifikante. For piger sås ingen sammenhæng (22).

AGD er afstanden mellem anus og genitalierne og er længere hos mænd end hos kvinder. Hos rotter er det vist, at AGD afhænger af androgenpåvirkning i den tidlige fosterudvikling. En nedsat AGD hos handyr kan således være indikation på insufficient testosteronpåvirkning i de tidlige stadier af udvikling af reproduktionsorganerne, mens en øget AGD hos hundyr tyder på øget androgenpåvirkning. Hos drenge er en nedsat AGD observeret hos børn med hypospadi og kryptorkisme og prænatal eksponering for Bisphenol A og phthalater har vist sammenhæng med nedsat AGD (22).

Sundhedsstyrelsens kommentarer

Resultaterne af den prospektive undersøgelse af gartnerbørnene tyder på, at erhvervsmæssig udsættelse for ikke persistente pesticider tidligt under svangerskabet kan medføre langtidseffekter på den endokrine og neuropsykologiske udvikling hos børnene. Effekterne er relativt små og yderligere opfølgning må afgøre en evt. betydning heraf på længere sigt. Ved 3 mdrs. undersøgelsen fandt man en forekomst af kryptorkisme på 6,2 % sammenlignet med en forekomst på 1,9 % blandt drenge i Københavnsområdet, der blev undersøgt efter samme procedure. Kryptorkisme er en kendt risikofaktor for nedsat fertilitet og testiscancer. Statistisk er 5 % af testiscancer associeret med kryptorkisme (23). Resultaterne af de øvrige undersøgelser vedr. kryptorkisme og hypospadi støtter samlet set ikke på en sammenhæng med hormonforstyrrende stoffer under danske forhold.

De danske kohorteundersøgelser af PFAS har ikke vist sammenhæng med for tidlig fødsel eller lav fødselsvægt. Hos døtre, der var prænalt eksponeret for højere niveauer af PFOA, indtrådte 1. menstruation 5,3 måneder senere end hos gruppen med lavere eksponering. Hos sønnerne fandtes en sammenhæng med nedsat sædkvalitet. For begge undersøgelser gælder, at der ikke kan drages konklusioner om kausalitet (årsagssammenhæng), hvilket kræver bekræftelse i andre studier. Der foreligger 2 case-control undersøgelser, hvoraf den ene ikke fandt tegn på øget risiko for udvikling af ADHD og autisme hos børn. I den anden fandt man en sammenhæng mellem den prænatale eksponering og øget risiko for medfødt cerebral parese hos drenge. Før man kan konkludere, at der er tale om en risikofaktor, må der foreligge samme resultat fra andre studier, der anvender andre data.

Kohorteundersøgelser af de persistente organiske forureninger PCB og DDE fandt ikke sammenhæng mellem prænatal eksponering og effekter på sædkvalitet og reproduktionshormoner, og der fandtes ikke sammenhæng mellem eksponering for PCB, DDE og HCB i barnealderen og efterfølgende vægtøgning. Blandt døtre med prænatal eksponering for de tre stoffer, der ikke anvendte hormonal antikonception fandt man indikationer på negative langtidseffekter på reproduktionen i form af lavere antal follikler i ovarierne. Det er et fund, der ikke sås hos brugere af hormonal antikonception. Der er tale om en nylig publiceret undersøgelse, og så vidt styrelsen er orienteret, findes der ikke tilsvarende undersøgelser.

Konklusion

Fostertilstanden er en specielt sårbar periode, hvor skadelige påvirkninger menes at kunne medføre negative effekter helt ind i voksenlivet. Prænatal eksponering for hormonforstyrrende stoffer menes at kunne påvirke den føtale udvikling af reproduktionsorganerne, men spørgsmålet er, hvilken betydning den generelle befolknings eksponering for hormonforstyrrende stoffer har i sammenligning med andre risikofaktorer. Eksempelvis er der evidens for, at prænatal eksponering for mors rygning har en negativ effekt på sønnernes sædkvalitet.

Referencer

1. Organophosphosphate metabolites in urine samples from Danish children and women. Measured in the Danish DEMOCOPHES population, Miljøstyrelsen 2015.
2. Langtidseffekter af prænatal pesticideksponering, Bekæmpelsesmiddelforskning nr. 140, Miljøstyrelsen 2012.

3. Andersen HR, Schmidt IM, Grandjean P, Jensen TK, Budtz-Jørgensen E, Kjærsted MB, Bælum J, Nielsen JB, Skakkebak NE, Main KM. Impaired reproductive development of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2008;116:566-72.
4. Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Schmidt IM, Boas M, Jensen TK, Grandjean P, Andersen HR. Lower birth weight and increased body fat at school age in children prenatally exposed to modern pesticides, a prospective study. *Environ Health* 2011;10:79.
5. Wohlfahrt-Veje C, Andersen HR, Schmidt IM, Aksglaede L, Sørensen K, Juul A, Jensen TK, Grandjean P, Skakkebak NE, Main KM. Early breast development in girls after prenatal exposure to non-persistent pesticides. *Int J Androl* 2012;35(39):273-82.
6. Andersen HR, Debes F, Wohlfahrt-Veje, Murata K, Grandjean P. Occupational pesticide exposure in early pregnancy associated with sex-specific neurobehavioral deficits in the children at school age. *Neurotoxicol Teratol* 2015;47:1-9.
7. Jørgensen KT, Jensen MS, Toft GV, Larsen AD, Bonde JP, Hougaard KS. Risk of cryptorchidism among sons of hortical workers and farmers in Denmark. *Scand J Work Environ Health* 2014;40(3): 323-30.
8. Jørgensen KT, Jensen MS, Toft GV, Larsen AD, Bonde JP, Hougaard KS. Risk of cryptorchidism and hypospadias among boys of maternal hairdressers – a Danish population-based cohort study. *Scand J Work Environ Health* 2013;39(3):302-9.
9. Morales-Suarez-Varela MM, Toft GV, Jensen MS, Ramlau-Hansen C, Kaerlev L, Thulstrup A-M, Llopis-Gonzales A, Olsen J, Bonde JP. Parental occupational exposure to endocrine disrupting chemicals and male genital malformations; A Study in the Danish national birth cohort study. *Environmental Health* 2011;10:3.
10. Jensen DV, Christensen J, Virtanen HE, Skakkebak NE, Main KM, Toppari J, Veje CW, Andersson AM, Nielsen F, Grandjean P, Jensen TK. No association between exposure to perfluorinated compounds and congenital cryptorchidism: a nested case-control study among 215 boys from Denmark and Finland. *Reproduction* 2014;147:411-417.
11. Toft G, Jönsson BAG, Bonde JP, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Cohen A, Lindh CH, Ivell R, Anand-Ivell R, Lindhard MS. Perfluorooctane sulfonate concentrations in amniotic fluid, biomarkers of fetal Leydig cell function, and cryptorchidism and hypospadias in Danish boys (1980-1996).
12. Fei C, McLaughlin, Tarone RE, Olsen J. Perfluorinated chemicals and fetal growth: A study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 2007;115:1677-82.
13. Bach CC, Bech BH, Nohr EA, Olsen J, Matthiesen NB, Bonefeld-Jørgensen EC, Bossi R, Henriksen TB. Perfluoroalkyl acids in maternal serum and indices of fetal growth; The Aarhus Birth Cohort. *Environ Health Perspect* DOI: 10.1289/ehp 1510046, Advance publication 23. October 2015.
14. Kristensen SL, Ramlau-Hansen CH, Ernst E, Olsen SF, Bonde JP, Vested A, Halldorsson TI, Becher G, Haug LS, Toft G. Long-term effect of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances on female reproduction. *Human Reproduction* 2013;28,12:3337-48.
15. Vested A, Ramlau-Hansen CH, Olsen SF, Bonde JP, Kristensen SL, Halldorsson TI, Becher G, Haug LS, Ernst EH, Toft G. Associations of *in utero* exposure to perfluorinated alkyl acids with human semen quality and reproductive hormones in adult men. *Environ Health Perspect* 2013;121:453-8.
16. Liew Z, Ritz B, Bonefeld-Jørgensen EC, Henriksen TB, Nohr EA, Bech BH, Fei C, Bossi R, von Ehrenstein OS, Streja E, Uldall P, Olsen J. Prenatal exposures to perfluoroalkyl substances and the risk of congenital cerebral palsy in children. *Amer J Epidemiol* 2014;180(6):574-81.

17. Liew Z, Ritz B, von Ehrenstein OS, Bech BH, Nohr EA, Fei C, Bossi R, Henriksen TB, Bonefeld-Jørgensen EC, Olsen J. Attention deficit/ hyperactivity disorder and childhood autism in association with prenatal exposure to perfluoroalkyl substances: A nested case-control study in the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 2015;123:367-73.
18. Vested A, Ramlau-Hansen CH, Olsen SF, Bonde JP, Støvring H, Kristensen SL, Halldorsson TI, Rantakokko HK, Ernst EH, Toft G. *In utero* exposure to persistent organochlorine pollutants and reproductive health in the human male. *Reproduction* 2014;148:635-46.
19. Kristensen SL, Ramlau-Hansen CH, Ernst E, Olsen SF, Bonde JP, Vested A, Halldorsson TI, Rantakokko P, Kiviranta H, Toft G. Prenatal exposure to persistent organochlorine pollutants and female reproductive function in young adulthood. *Environ Int* 2016;92-93:366-72.
20. Tang-Péronard JL, Jensen TK, Andersen H, Ried-Larsen M, Grøntved A, Andersen LB, Timmermann CAG, Nielsen F, Heitmann B. Associations between exposure to persistent organic pollutants in childhood and overweight up to 12 years later in a low exposed Danish population. *Obes Facts* 2015;8:281-92.
21. Jensen TK, Frederiksen H, Kyhl HB et al. Prenatal exposure to Phthalates and anogenital distance in male infants from a low-exposed Danish cohort (2010-2012). *Environ Health Perspect*, Advance publication 15 December 2015.
22. Lassen TH, Frederiksen H, Kyhl HB et al. Prenatal triclosan exposure and anthropometric measures including anogenital distance in Danish infants. *Environ Health Perspect* Advance publication February 2016.
23. Thorup J, McLachlan R, Cortes D, Nation TR, Balic A, Southwell BR, Hutson JM. What is new in cryptorchidism and hypospadias – a critical review on the testicular dysgenesis hypothesis? *J Pediatr Surg* 2014;45:2074-86.